



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2022-B-136-z Pembrolizumab

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Pembrolizumab

[zur Behandlung des vorbehandelten nicht-resezierbaren oder metastasierenden biliären Karzinoms]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

nicht angezeigt

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:
- Pemigatinib: Beschluss am 7. Oktober 2021

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Pembrolizumab L01XC18 Keytruda	Zugelassenes Anwendungsgebiet: Keytruda ist als Monotherapie zur Behandlung der folgenden Tumoren mit MSI-H oder mit einer dMMR bei Erwachsenen angezeigt: - nicht resezierbares oder metastasierendes [...] biliäres Karzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie
Pemigatinib L01EX20 Pemazyre	Pemazyre wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (fibroblast growth factor receptor 2, FGFR2)-Fusion oder einem FGFR2-Rearrangement, das nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapielinie fortgeschritten ist.

Quellen: AMLce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2022-B-136-z (Pembrolizumab)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 25. Februar 2022

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Systematische Reviews.....	5
3.2 Leitlinien.....	8
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	14
Referenzen	17

Abkürzungsverzeichnis

ABTC	Advanced biliary tract cancer
AE	Adverse event
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BSC	Best supportive care
CC	Cholangiocarcinoma
DCR	Disease controlled rate
ECRI	ECRI Guidelines Trust
EGFR	epidermal growth factor receptor
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEM	Gemcitabin
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GP	Gemcitabin+cisplatin
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LC	Local control
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
ORR	Overall Response Rate
OS	Overall survival
PFS	Progression Free Survival
QoL	Quality of Life
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Behandlung Erwachsener mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem biliärem Karzinom, die zuvor mit mindestens einer systemischen Therapielinie behandelt wurden.

- Hinweis zur Synopse: *Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.*

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *biliäres Karzinom* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed). Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.ecosia.org/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Die Erstrecherche wurde am 15.09.2021 durchgeführt, die folgende am 16.02.2022. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde unverändert übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie inkl. Angabe zu verwendeter Suchfilter ist am Ende der Synopse detailliert dargestellt. Die Recherchen ergaben insgesamt 800 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 4 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

Es wurden keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert.

3.1 Systematische Reviews

Ying J et al., 2019 [4].

Combination versus mono-therapy as salvage treatment for advanced biliary tract cancer: A comprehensive meta-analysis of published data.

Fragestellung

to comprehensively evaluate the role of second-line treatment for advanced BTCs in terms of response, overall survival and toxicities.

Methodik

Population:

- refractory BTCs patients

Intervention/Komparator:

- combination therapy or single targeted/ toxic agent

Endpunkte:

- objective response rate (ORR), disease controlled rate (DCR), 1-year overall survival (OS), and progression free survival (PFS)

Recherche/Suchzeitraum:

- to April, 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

- Newcastle-Ottawa quality assessment scale

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- A total of 38 cohorts from 32 studies were eligible for analysis: 23 prospective phase II trials and 9 retrospective studies. In total, data from 1391 patients were reported with median number of patients included in each cohort of 28.5 (range: 9–255)

Charakteristika der Population:

Baseline characteristics of 32 included trials for analysis.

Author	Patient enrolled	Type of study	First-line regimens	Second-line regimens	Median age	ORR, (events/total)	DCR, (events/total)	Median OS	Median PFS
Matsuyama et al. (2018)	27	P	GEM-S-1	GEM + DDP	71	1/27	17/27	6.5	3.3
Larsen et al. (2018)	50	P	GEM-platinum	GEM + CAP + CPT-11 + Bev	66	2/37	30/37	6.4	3.6
Ikeda et al. (2018)	20	P	GEM-based CT	Trametinib	61.5	0/20	13/20	NR	2.5
Kobayashi (2017)	41	P	GEM-based CT	GEM + S-1	65	4/41	19/41	7	2.6
Kim et al. (2017a)	30	P	GEM-based CT	DOC + SPI-1620	64	3/30	14/30	4.78	2.6
Kim et al. (2017b)	255	R	GEM-platinum	FU alone	60	3/255	111/255	6.5	1.8
	66			Fu-platinum	60	5/66	31/66	6.2	2.6
Jung et al. (2017)	40	P	GEM-platinum	CAP + DDP	60	4/40	19/40	6.3	2.3
Ikeda et al. (2017)	26	P	GEM	lenvatinib	64	3/26	22/26	7.4	3.2
Unselde et al. (2017)	13	R	platinum-containing CT	Nab-paclitaxel-based CT	NR	NR	11/13	9.2	7.1
Dodagoudar et al. (2016)	66	P	GEM-platinum	FOLFOX-4	52.5	16/66	39/66	7.6	3.9
Cereda et al. (2016)	29	P	GEM-platinum	CAP + MMC	65	1/29	11/29	8.1	2.3
	28			CAP	66	0/28	7/28	9.5	2.1
Hwang et al. (2015)	30	P	GEM-based CT	mFOLFOX3	63	2/28	14/28	4.4	1.6
Guion-Dusserre et al. (2015)	13	R	GEM-platinum	FOLFIRI + Bev	60	5/13	11/13	20	8
Bribeau et al. (2015)	64	R	GEM-platinum	FOLFIRI/XELIRI	NR	7/64	25/64	6.1	3.2
	38	R	GEM-platinum	LV5FU2 plus cisplatin	NR	5/38	23/38	7.1	2.6
	40	R	GEM-platinum	5-FU/CAP	NR	4/40	17/40	5.6	3.9
	21	R	GEM-platinum	FOLFOX/XELOX	NR	2/21	9/21	8.4	3.3
	10	R	GEM-platinum	Sunitinib	NR	1/10	6/10	6.8	4.6
He et al. (2014)	37	P	GEM-platinum	FOLFOX-4	57	8/37	23/37	6.9	3.1
Sasaki et al. (2013a)	60	R	GEM-based CT	GEM + DDP	68.5	1/60	35/60	6.7	3.5
Sasaki et al. (2013b)	13	P	GEM-based CT	Irinotecan	68	1/13	3/13	6.7	1.8
Yi et al. (2012)	56	P	GEM-based CT	Sunitinib	55	5/56	28/56	4.8	1.7
Sasaki et al. (2012)	22	P	GEM-based CT	S-1	71	5/22	11/22	13.5	5.4
Kobayashi et al. (2012)	55	R	GEM-based CT	S-1	69	2/55	21/55	6	2.3
Katayose et al. (2012)	11	R	GEM-based CT	S-1	NR	1/7	4/7	31	5.6
Kameda et al. (2012)	10	R	GEM	GEM + DDP	63	3/10	6/10	6.4	4
Buzzoni et al. (2010)	18	P	NR	Everolimus	60	1/18	10/18	NR	NR
Chiorean et al. (2012)	11	P	NR	DOC + erlotinib	NR	0/11	7/11	5.7	4
Lim et al. (2012)	50	P	GEM-based CT	Fu-based CT	57.3	2/50	11/50	5.6	2.2
Sasaki et al. (2011)	20	P	GEM-based CT	GEM-DDP	68	0/20	14/20	5.9	3.6
Oh et al. (2011)	32	P	5-Fu	GEM	60	2/29	8/29	4.1	1.6
Roth et al. (2011)	9	P	GEM-or FU-based CT	Imatinib	NR	0/9	NR	4.9	2.6
Pino et al. (2009)	35	R	GEM-based CT	CAP and Celecoxib	62	3/35	13/35	4.4	3.97
Costello et al. (2009)	20	P	NR	Bortezomib	NR	1/20	10/20	9.5	1.6
Sasaki et al. (2009)	16	P	GEM	S-1	73	3/16	7/16	8	5.5
Paule et al. (2007)	9	P	GEM-based CT	GEM + L-OHP + Cetuximab	NR	2/9	3/9	7	4

Abbreviations: GEMgemcitabine; DDPcisplatin; CAPcapecitabine; L-OHPoxaliplatin; CPT-11irinotecan; Fufluoropyrimidine; DOCdocetaxel; Bevbevacizumab; 5-FU ; 5-fluorouracil; FOLFOXoxaliplatin + 5-fu/Lv; MMCmitomycin C; ORRobjective response rate; DCRdisease controlled rate; OSoverall survival; PFSprogression-free survival; Rretrospective; Pprospective; CTchemotherapy; NRnot reported.

Qualität der Studien:

- In general, most of the included studies provided adequate outcome ascertainment, enrolled a representative sample of patients, and had an acceptable length of follow-up. As a result, methodological quality of these studies was fair.

Studienergebnisse:

- The weighted median PFS and OS for refractory BTCs received second-line therapy were 2.6 months and 6.5 months, respectively.
- Fluoropyrimidine-based, gemcitabine-based, or Taxanes-based chemotherapy was not superior to single targeted/toxic agent in terms of ORR.
- In addition, the pooled disease control rate (DCR) and 1-year overall survival (OS) of fluoropyrimidine-based chemotherapy was inferior to single targeted/toxic agent (DCR: 47% versus 60%, RR 0.78, 95%CI: 0.61–1.00, p=0.03; 1-year OS: 15% versus 29.6%, RR 0.90, 95%CI: 0.29-0.87, p=0.006), but not for GEM-based or taxanes-based chemotherapy.
- In addition, correlation analysis indicates that the best correlations were between median OS and median PFS for all cohorts (r=0.57; P=0.003).

Fazit der Autoren

With available clinical evidence for advanced BTCs patients, combination therapy is not superior to single targeted/toxic agent as salvage treatment for advanced BTCs in terms of ORR, DCR and 1-year OS, and fluoropyrimidine-based chemotherapy seems to be inferior to other second-line regimens. However, since the overall quantity and quality of data regarding second-line therapy is poor and considering the risk of bias in comparisons between observation studies. The reported results do not allow for definite conclusions. Thus, prospective randomized studies, definitively comparing the survival and treatment toxicity between combined therapy and mono-therapy, are strongly recommended.

3.2 Leitlinien

AWMF, 2021 [2] & [3].

*Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft Deutsche Krebshilfe
Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF))*

Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome; S3-
Leitlinie, Langversion 2.0.

Zielsetzung/Fragestellung

Die interdisziplinäre S3-Leitlinie ist ein Instrument, um die Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms, des Cholangiokarzinoms und des Gallenblasenkarzinoms zu verbessern.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Im Suchzeitraum vom 01.04.2011 bis 31.12.2018 wurde eine systematische Suche zur Identifikation der Leitlinien durchgeführt.
- Die Literatursuche, Evidenzbewertung und Erstellung der Evidenztabelle fand zwischen Oktober 2018 und Dezember 2019 statt.

LoE/GoR

Tabelle 4: Schema der Empfehlungsgraduierung

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
0	Empfehlung offen	kann

Tabelle 5: Konsensstärke

Konsensstärke	Prozentuale Zustimmung
Starker Konsens	> 95% der Stimmberechtigten
Konsens	> 75 – 95% der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	50 – 75% der Stimmberechtigten
Dissens	< 50% der Stimmberechtigten

Empfehlungen

Systemtherapie lokal fortgeschrittener Tumoren

4.40.	Konsensbasierte Empfehlung	Neu 2021
EK	Bei primär irresektablen Tumoren sollte unter einer Tumorthherapie eine erneute Vorstellung im Tumorboard mit der Frage einer sekundären Resektabilität erfolgen.	
	starker Konsens	

Palliative Systemtherapie

4.41.	Evidenzbasierte Empfehlung	Neu 2021
Empfehlungsgrad A	Allen Patienten mit Cholangio- oder Gallenblasenkarzinom soll bei adäquatem Allgemeinzustand in der inoperablen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Situation eine palliative Systemtherapie angeboten werden.	
Level of Evidence 2	Primärrecherche: Valle 2010 [673], Okusaka 2010 [675], Valle 2014 [676], Park 2015 [677]	
	Konsens	

Therapie nach Versagen der Erstlinientherapie

4.43.	Konsensbasierte Empfehlung	Neu 2021
EK	Nach Versagen oder Unverträglichkeit der Erstlinientherapie soll Patienten mit adäquatem Allgemeinzustand eine weitere Therapie angeboten werden.	
	Konsens	

4.44.	Konsensbasierte Empfehlung	Neu 2021
EK	Als medikamentöse Zweitlinientherapie kann eine Therapie mit FOLFOX angeboten werden.	
	Konsens	

4.45.	Konsensbasierte Empfehlung	Neu 2021
EK	In einer palliativen Situation bei Patienten mit ECOG 0 – 1 sollte eine molekulare Charakterisierung des Tumors und Vorstellung in einem Interdisziplinären/Molekularen Tumorboard erfolgen.	
	Konsens	

Für den Nutzen einer Zweitlinientherapie bei radiologisch progredienter Tumorerkrankung unter der Erstlinientherapie liegen Daten aus der ABC-06-Studie vor [679], die jedoch noch nicht als vollständige Publikation vorgelegt worden sind. Zusätzlich erfolgte im April 2021 die Zulassung für Pemigatinib für Tumore mit einer Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (FGFR2) Fusion oder einem FGFR2-Rearrangement, die nach mindestens einer Systemtherapie progredient sind (s.u.).

In der randomisierten Phase-III-Studie ABC-06 wurde ein modifiziertes FOLFOX-Regime gegen eine alleinige symptomorientierte Therapie verglichen und eine moderate Verbesserung des medianen Gesamtüberlebens von 5,3 Monate auf 6,2 Monate mit Chemotherapie erreicht (HR: 0,69 (95% CI: 0,50; 0,97; p = 0,032) [679]. Grundsätzlich wurde der mögliche Nutzen einer Zweitlinientherapie im Vergleich zu einer alleinigen symptomorientierten Therapie auch in einer Metaanalyse mit mehr als 700 Patienten gezeigt [680]. Für Patienten mit Zweitlinientherapie betrug das mediane Gesamtüberleben 7 Monate bei einer Ansprechrate von 8%. In einer retrospektiven kanadischen Fallserie erhielten von 378 Patienten allerdings nur 25% eine Zweitlinientherapie. Als positive prognostische Faktoren ergaben sich in dieser Auswertung eine Kombinationschemotherapie sowie ein ECOG PS 0 – 1 [681]. Aus weiteren retrospektiven Fallserien ergibt sich auch ein Signal für eine Monotherapie mit 5-Fluorouracil oder Capecitabin sowie einer Kombination dieser Substanzen mit Irinotecan oder Oxaliplatin [682]. Zusammengefasst zeigen jedoch alle diese Ergebnisse nur einen geringen Vorteil einer Systemtherapie für das Gesamtüberleben, so dass möglichst über klinische Studien dringend neue Therapieoptionen evaluiert werden sollten.

Die Zulassung von Pemigatinib beruht auf der einarmigen Phase II Studie FIGHT-202 [683]. Als primärer Endpunkt zeigten 38 von 107 Patienten (36%) ein Ansprechen auf die Tumorthherapie, davon 35 Patienten mit einer partiellen und 3 Patienten mit einer kompletten Remission. Die mediane Dauer des Therapieansprechens war 7,5 Monate (95% CI: 5,7; 14,5) [683].

Hinweis zu FGFR:

Genetische Veränderungen des Fibroblast Growth Factor Receptor (FGFR) werden gehäuft bei Cholangiokarzinomen beschrieben [689], insbesondere Fusionsgene mit FGFR2 wurden zwischen 13% und 17% bei intrahepatischen CCA beschrieben [690, 691]. In einer einarmigen Phase-II-Studie mit 61 Patienten mit dem spezifischen FGFR-Inhibitor Infigratinib (BGJ398) konnte bei fortgeschrittener Erkrankung ein objektives Ansprechen bei 19% der Patienten mit FGFR2-Fusionen erreicht werden [692]. Weitere vielversprechende erste klinische Daten wurden z.B. auch für die Substanzen Derazantinib [693] oder Erdafitinib [694] vorgestellt. Pemigatinib wurde im April 2020 basierend auf den Ergebnissen der Phase-II-Studie FIGHT-202 für Patienten mit CCA und FGFR2-Fusion zur Therapie in den USA bereits zugelassen [695]. Die Zulassung in Europa folgte im April 2021. Weitere Studien mit Medikamenten aus dieser Substanzgruppe rekrutieren derzeit Patienten in unterschiedlichen Therapielinien des CCA.

Alberta Health Service (AHS), 2019 [1].

Cholangiocarcinoma and gallbladder cancer.

Zielsetzung/Fragestellung

- What are the management recommendations for adult patients with localized and potentially resectable cancers of the biliary tree or gallbladder?
- What are the management recommendations for adult patients with unresectable or metastatic cancers of the biliary tree or gallbladder?

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed and MEDLINE from 1990 forward.

LoE/GoR

- The Working Group members formulate the guideline recommendations based on existing published guidelines and the evidence synthesized by the KMS blended with expert clinical experience and local context. They may decide to adopt the recommendations of another institution without any revisions, adapt the recommendations of another institution with revisions, or develop their own recommendations; this decision may be based on the guideline questions, as well as the volume, quality, relevance, and novelty of existing guidelines. Beginning in late 2019, ratings of the strength of the recommendations will be included in all newly developed or updated CPGs, to better align with the standards outlined by the Institute of

Medicine.2 These ratings take into consideration the description of known benefits and possible harms, the available evidence and confidence in the quality and consistency of this evidence, and a discussion of the role of clinical experience, values and opinions of the Working Group members. The strength of the recommendations is rated by the Working Group members according to the criteria in Table 6.

Table 5. Levels of Evidence

Level	Description of Evidence
I	<ul style="list-style-type: none"> evidence from at least one large randomized controlled trial (RCT) of good methodological quality with low potential for bias meta-analyses of RCTs without heterogeneity
II	<ul style="list-style-type: none"> small RCTs phase II RCTs large RCTs with potential bias or meta-analyses including such trials RCTs with heterogeneity
III	<ul style="list-style-type: none"> prospective cohort studies post-hoc and ad-hoc analyses of RCTs
IV	<ul style="list-style-type: none"> retrospective cohort studies case-control studies instrument validation studies (<i>note</i>: could be level III, based on size of population, methods)
V	<ul style="list-style-type: none"> studies without a control group case reports expert opinions review articles or narrative reviews Delphi studies cross-sectional studies (interviews, focus groups, surveys)

Table 6. Strength of Recommendations

Grade	Description of Recommendation Strength
A	Strongly recommended; strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit.
B	Generally recommended; strong or moderate evidence for efficacy but with a limited clinical benefit.
C	Optional; insufficient evidence for efficacy or benefit does not outweigh the risks/disadvantages.
D	Generally not recommended; moderate evidence against efficacy or for adverse outcomes.
E	Never recommended; strong evidence against efficacy or for adverse outcomes.

Sonstige methodische Hinweise

- This guideline was originally developed in March 2010. This guideline was revised in June 2011, October 2013, October 2016, and March 2019.
- The 2019 update did not necessitate a full literature review and focused on adjuvant therapy. Recommendations were modified based on a consensus discussion at the 2019 Annual Gastrointestinal Tumour Team Meeting.

Recommendations

- All patients without overt metastatic disease should be referred to a hepatobiliary surgeon or surgical oncologist for assessment of resectability.

Table 6. Recommendations for the Management of Patients with Adenocarcinoma of the Gallbladder or Cholangiocarcinoma.

Stage	Recommendations
<p>Localized and Potentially Resectable Disease</p>	<p>Adenocarcinoma of the Gallbladder:¹⁻⁵</p> <ul style="list-style-type: none"> • If a gallbladder cancer is suspected pre-operatively, an attempt at laparoscopic resection is <u>contraindicated</u>. Refer patients to a hepatobiliary surgeon or surgical oncologist. • For patients with T_{1b-1a}N₀M₀ disease identified incidentally at pathologic review of the cholecystectomy specimen, no further therapy is necessary provided an "R₀" margin (microscopically negative) is achieved⁶⁻⁸. Resection of the laparoscopic port sites is recommended⁹⁻¹¹. • When an "R₀" (microscopically negative) margin is anticipated for T₂₋₃N₀M₀ disease, a hepatobiliary surgeon or surgical oncologist may consider a partial hepatectomy with periportal lymph node dissection. Consider a laparoscopy to exclude previously unrecognized peritoneal metastases before proceeding to laparotomy¹². The role of radical surgery is controversial for T_{1b} tumors. <p>Cholangiocarcinoma:¹³⁻¹⁵</p> <ul style="list-style-type: none"> • Assessment for resectability should precede instrumentation (e.g.: ERCP, PTC) and biopsy. • Resectability depends upon the extent of tumor within the biliary tree and hepatic parenchyma as well as the absence of invasion into the vasculature, unilateral hepatic lobar atrophy with contralateral extension of disease into the segmental bile ducts, regional lymphadenopathy, and metastatic disease. • For tumors that involve the confluence of the bile ducts, an "R₀" resection involves excision of the tumor, regional lymphadenectomy, cholecystectomy, and (often) partial hepatectomy (possibly to include the caudate lobe). • When an "R₀" (microscopically negative) margin is anticipated, lesions distal to the cystic duct require a pancreaticoduodenectomy. <p>Multidisciplinary assessment by hepatology, radiology, and hepatobiliary surgery is crucial. Patients who are poor candidates for surgical resection may be offered locoregional therapy or other approaches.</p> <ul style="list-style-type: none"> • The BILCAP trial demonstrated an improvement in overall survival (OS) in the per protocol analysis for patients randomized to 8 cycles of capecitabine versus observation after complete resection of cholangiocarcinoma or gallbladder, median OS was 53 months for Capecitabine and 36 months for Observation, HR 0.75 (95%CI 0.58- 0.97; p = 0.028). In this trial, patients with ECOG PS ≤2, were randomized 1:1 to Capecitabine (1250 mg/m² D1-14 every 21 days, for 8 cycles) or observation [n=447, resection margins: R0 in 279 (62%) and R1 in 168 (38%); 207 (46%) were node-negative. In the intent to treat population, there was a clinically relevant improvement in OS (median OS 51 months with capecitabine versus 36 months for observation, HR 0.80, CI_{95%} 0.63-1.04; p = 0.097). Sensitivity analyses with adjustment for nodal status, grade of disease and gender indicated HR 0.71 (95%CI 0.55 -0.92 p < 0.01)^{16,17}. The dose of capecitabine may be determined by institutional and regional practices.
<p>Unresectable or Metastatic Disease</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Offer palliative maneuvers to maintain and/or improve quality of life. Once resection has been deemed impossible, relieve biliary obstruction (if possible) by stent placement via either ERCP or PTC. In certain circumstances, radiotherapy or palliative surgery may be considered. • Tissue diagnosis is important to confirm the histology and for potential involvement in clinical trials. Patients with adenocarcinoma of the gallbladder, cholangiocarcinoma, and combined hepatocellular-cholangiocarcinoma are treated similarly, although the prognosis may vary according to the subtype. • In patients with adequate biliary drainage, acceptable liver and kidney function, and a reasonable performance status (ECOG ≤ 2), the administration of up to eight twenty-one day cycles of Cisplatin 25 mg/m² IV and Gemcitabine 1,000 mg/m² IV on days one and eight prolongs progression-free survival from 6.5 months to 8.4 months (HR 0.72, CI_{95%} 0.57-0.90, p = 0.003) and overall survival from 8.3 months to 11.7 months (HR 0.70, CI_{95%} 0.54-0.89, p = 0.002) when compared to Gemcitabine alone¹⁸.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 02 of 12, February 2022) am 16.02.2022

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Cholangiocarcinoma] explode all trees
2	MeSH descriptor: [Biliary Tract Neoplasms] explode all trees
3	(cholangiocarcinoma*):ti,ab,kw
4	(cholangiocellular OR klatskin* OR gallbladder OR "gall bladder" OR (bile NEXT duct*) OR (biliary NEXT duct*) OR "biliary tract"):ti,ab,kw
5	(cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma*):ti,ab,kw
6	#1 OR #2 OR #3 OR (#4 AND #5)
7	#6 with Cochrane Library publication date from Feb 2017 to present, in Cochrane Reviews

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 16.02.2022 ^{1,2}

verwendete Suchfilter ohne Änderung:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 02.01.2020.

#	Suchfrage
1	cholangiocarcinoma[MeSH Terms]
2	biliary tract neoplasms[MeSH Terms]
3	cholangiocarcinoma*[tiab]
4	cholangiocellular[tiab] OR Klatskin*[tiab] OR gallbladder[tiab] OR gall bladder[tiab] OR bile duct*[tiab] OR biliary duct*[tiab] OR biliary tract[tiab]
5	tumor*[tiab] OR tumour*[tiab] OR carcinoma*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR neoplas*[tiab] OR cancer*[tiab]
6	#1 OR #2 OR #3 OR (#4 AND #5)
7	(#6) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database

¹ Das Enddatum der Recherche in Pubmed/Medline wird seit 01/2018 auf „3000“ durch TIM festgelegt. Begründung: das Aufnahme bzw. Erscheinungsdatum neuerer Publikationen sind in der Datenbank (PM/ML) des öfteren vordatiert, so dass sie durch die Einschränkung des Suchzeitraums nicht miterfasst werden. Zur Abhilfe wird das Enddatum des Suchzeitraums heraufgesetzt.

² Recherche in New PubMed gültig ab 18.05.2020

#	Suchfrage
	system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw] OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR (((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((((((HTA[tiab]) OR technology assessment*[tiab]) OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab]))) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab]) AND based[tiab]))))))))
8	(#7) AND ("2017/02/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
9	(#8) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
10	(#9) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 16.02.2022

verwendete Suchfilter ohne Änderung:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

#	Suchfrage
1	cholangiocarcinoma[MeSH Terms]
2	biliary tract neoplasms[MeSH Terms]
3	cholangiocarcinoma*[tiab]
4	cholangiocellular[tiab] OR Klatskin*[tiab] OR gallbladder[tiab] OR gall bladder[tiab] OR bile duct*[tiab] OR biliary duct*[tiab] OR biliary tract[tiab]
5	tumor*[tiab] OR tumour*[tiab] OR carcinoma*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR neoplas*[tiab] OR cancer*[tiab]

#	Suchfrage
6	#1 OR #2 OR #3 OR (#4 AND #5)
7	(#6) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
8	(#7) AND ("2017/02/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
9	(#8) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 16.02.2022

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)

- Alberta Health Service (AHS)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- National Cancer Institute (NCI)

- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Alberta Health Service (AHS)**. Cholangiocarcinoma and gallbladder cancer [online]. Edmonton (CAN): AHS; 2019. [Zugriff: 16.02.2022]. (Clinical Practice Guideline; Band GI-010, Version 5). URL: <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-gi010-biliary.pdf>.
 2. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF))**. Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome; S3-Leitlinie, Langversion 2.0 [online]. AWMF-Registernummer 032-053OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2021. [Zugriff: 16.02.2022]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/HCC/Version_2/LL_HCC_bili%C3%A4re_Karzinome_Langversion_2.0.pdf.
 3. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF))**. Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome; S3-Leitlinie, Leitlinienreport Version 2.0 [online]. AWMF-Registernummer 032-053OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2021. [Zugriff: 16.02.2022]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/HCC/Version_2/LL_HCC_bili%C3%A4re_Karzinome_Leitlinienreport_2.0.pdf.
 4. **Ying J, Chen J**. Combination versus mono-therapy as salvage treatment for advanced biliary tract cancer: a comprehensive meta-analysis of published data. Crit Rev Oncol Hematol 2019;139:134-142.
-
- [A] **Rethlefsen M, Kirtley S, Waffenschmidt S, Aula AP, Moher D, Page MJ, et al**. PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. BMC 2021; 10:39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C**. PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. J Clin Epidemiol 2016;75:40-6. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

- keine eingegangenen schriftlichen Rückmeldungen gem. § 7 Absatz 6 Verfo